

特集：アレルギー疾患とどう付き合うか？～診断・治療・予防の最前線～

腸管における脂質代謝物の産生とアレルギー疾患の制御

雑賀 あずさ^{1,2)}, 國澤 純¹⁻⁵⁾¹⁾国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所ワクチンマテリアルプロジェクト&腸内環境システムプロジェクト²⁾大阪大学大学院薬学研究科ワクチン材料学分野³⁾東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター⁴⁾大阪大学大学院医学系研究科・歯学研究科⁵⁾神戸大学大学院医学研究科

(平成30年10月31日受付) (平成30年11月9日受理)

腸管は生体防御の第一線を担う体内最大の免疫臓器であり、侵入した病原微生物の排除を行っている。一方で、食べ物や腸内共生細菌など無害な抗原には過剰に反応しないよう巧みな免疫制御を行うことで、腸管の恒常性を維持している。この恒常性が破綻すると、炎症性腸疾患や食物アレルギーなどのアレルギー・炎症疾患が起こることが知られている。また、食事成分が腸管免疫系に与える影響については古くから研究されており、特に食事由来の油はアレルギーや炎症の発症に影響を与える重要な因子の一つと考えられている。近年の脂質分析技術の発達に伴い、食事として摂取した油から代謝されて生じる脂質代謝物の検出が可能になり、これによりアレルギー疾患の制御に有効な脂質代謝物が同定されている。そこで本稿では、食事由来の脂質代謝物によるアレルギー疾患の制御について、アレルギー疾患の新たな予防法や治療法の開発の可能性も含めて紹介する。

はじめに

腸管は食べ物の消化や吸収を担う臓器であると同時に、生体内の免疫細胞のうちの半分以上が集積する体内最大の免疫臓器でもある。食中毒菌に代表される多くの病原微生物は口から入り、腸などの粘膜面を通して生体内に侵入する。これら消化管を介し侵入、感染する病原体に対し、腸管に存在する粘膜免疫システムは第一線の生体防御機構として働いている。一方で、腸管免疫システムは、腸管に多く存在する食べ物や腸内細菌などの生体にとって有益な異物に対しては経口免疫寛容として知られている不応答を誘導し、生体での利活用を可能としてい

る。

経口免疫寛容は過剰な免疫応答を防ぎ、免疫恒常性の維持に役立っていることから、腸管免疫系を介した免疫恒常性の破壊は食物アレルギーなどのアレルギー疾患の発症・進展に大きな影響を与えると考えられている^{1,2)}。現在、患者数が急速に増大し続けているアレルギー疾患は小児から高齢者まで年齢に関わらず罹患し、症状が軽微なものから命に関わるものまでさまざまである。しかし、アレルギー疾患に対する有効な予防法や根本的な治療法は確立されておらず、現在の治療の中心はアレルゲンの回避を目的とした食事、生活習慣の制限や、抗アレルギー剤などの薬物療法による対処療法となっている。そのため長期にわたり QOL を著しく低下させることから、アレルギー疾患に対する根本的な対策が求められている。

著者らはこれまでに、食事成分を介した免疫制御について研究を進めている。例えば、免疫の抑制に働く制御性 T 細胞は腸管に数多く存在するが、葉酸として知られるビタミン B9 の受容体を高発現しており、食事性ビタミン B9 の欠乏により制御性 T 細胞が減少することで、炎症性疾患の病態が増悪する^{3,4)}。また B 細胞のエネルギー代謝にビタミン B1 が必須の役割を果たしており、ビタミン B1 の欠乏でワクチンに対する免疫応答が減弱する⁵⁾。このようにビタミンによる免疫制御においては、特異的ビタミンによる特定の免疫応答の制御がなされていることが明らかになりつつある。これらを解明できたのは、近年発展してきた液体クロマトグラフィーや質量分析計 (MS) などのメタボローム技術を用いることが可能になってきたことが大きい。

一方、油については飽和脂肪酸であるパルミチン酸が豊富に含まれるパーム油はIgA抗体産生を増強させることを報告している⁶⁾。また食用油に含まれる脂肪酸のうち、 $\omega 3$ 脂肪酸と $\omega 6$ 脂肪酸はそれぞれ抗炎症、起炎症作用を発揮することが知られており、アレルギーの発症、抑制を制御する因子として古くから研究が行われてきた。これらの研究から、 $\omega 6$ 脂肪酸由来の脂質メディエーターであるプロスタグランジンやロイコトリエンが炎症を促進する脂質メディエーターとして働くことが明らかになってきており、創薬標的としても研究が進められている。一方で、脂質メディエーターは炎症の促進に働くものばかりではなく、炎症の抑制に働く脂質メディエーターも存在することが明らかになってきており、アレルギー疾患の新たな治療法となり得ることが示唆されている⁷⁻⁹⁾。さらには、食事成分は腸管で宿主が持つ酵素によって代謝・分解されるだけでなく、近年、健康との関連が注目されている腸内細菌により代謝されることも示唆されている(図1)^{10,11)}。そこで本稿では、腸内細菌の関与も含め、食事由来の脂質代謝物によるアレルギー疾患の制御について紹介したい。

食用油を構成する脂肪酸組成

われわれが日常的に摂取している食用油の脂肪酸組成は原料によって大きく異なる(図2)¹²⁾。例えば、日常的によく使用するサラダオイルには大豆や菜種を由来とする油が使用されているが、それぞれ不飽和脂肪酸であるリノール酸とオレイン酸が約50%含まれている。一方、近年健康に良い油として注目されている亜麻仁油や荳蔻麻油には α リノレン酸が多く含まれている。

これら食用油に含まれる脂肪酸のうち、メチル端から3番目と6番目の炭素に二重結合を持つものは、それぞれ $\omega 3$ 脂肪酸と $\omega 6$ 脂肪酸と呼ばれる。ヒトを含む哺乳動物は多くの脂肪酸を自ら合成することができるが、 $\omega 3$ 脂肪酸と $\omega 6$ 脂肪酸は自らが作り出すことができず、食事として摂取する必要がある、必須脂肪酸と呼ばれる。そのため、生体内の $\omega 3$ 脂肪酸と $\omega 6$ 脂肪酸バランスは食事として摂取する油の質に大きく依存している。また一般に $\omega 3$ 、 $\omega 6$ 脂肪酸はそれぞれ抗炎症、起炎症作用を発揮することが知られており、アレルギーや炎症の発症を規定する因子としての可能性が古くから研究されてきた^{13,14)}。



図1 食事-腸内細菌-宿主免疫の関係

食事成分は宿主が持つ酵素によって代謝される一方で、腸内細菌によっても分解され、生じた代謝物は宿主免疫系に影響を与えることが知られている。さらに宿主免疫系と腸内細菌は互いに刺激、制御し合っており、食事-腸内細菌-宿主免疫は複雑に相互作用している。

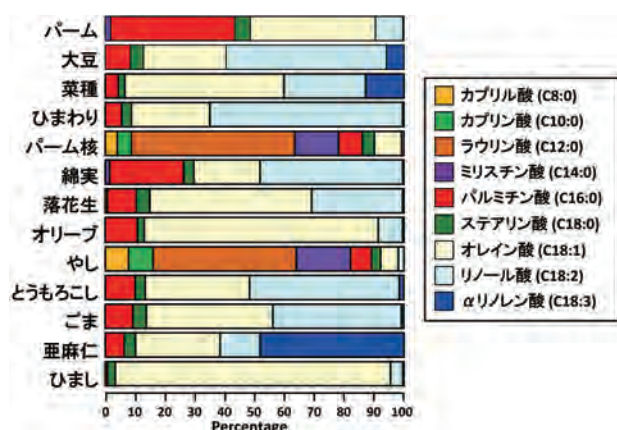


図2 食用油の脂肪酸組成

食用油に含まれる代表的な ω 3脂肪酸は α リノレン酸であり、 ω 6脂肪酸はリノール酸である。食事として摂取された α リノレン酸は生体内でエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) へと、リノール酸はアラキドン酸へと代謝される。さらにこれらの脂肪酸はシクロオキシゲナーゼ (COX), リポキシゲナーゼ (LOX), シトクロム P450 (CYP) により代謝され、さまざまな生理活性を有する脂質代謝物 (脂質メディエーター) へと変換される^{8,15)}。これまでに ω 6脂肪酸であるアラキドン酸がCOXで代謝されて生じるプロスタグランジンや、LOXで代謝されて生じるロイコトリエンが脂質メディエーターとして同定されており、これらは炎症反応の初期段階において血管透過性の亢進や、好中球の遊走の活性化を行い、炎症を促進させる働きを担っていることが知られている¹⁶⁾。

さらに近年の液体クロマトグラフィーや質量分析計などの分析技術の発展に伴い、脂質の網羅的な解析 (リビドミクス解析) が可能になり、これまで検出不可能であった脂質メディエーターが発見され、積極的に炎症を収束させる働きをもつ代謝物も存在することが明らかになってきた。例えば、EPA由来のレゾルビン E1を卵白アルブミン (OVA) 誘発喘息モデルに投与すると、肺において炎症性サイトカインであるIL-17の産生が抑制され、気道の炎症を抑制することが報告されている^{8,17,18)}。また、DHA由来のプロテクチン D1も喘息時の気道炎症を抑制することが報告されており⁸⁾、脂質代謝物がアレルギー疾患の促進・抑制に関与していることが明らかになってきている。

亜麻仁油による食物アレルギーの制御

著者らはこれまでに、脂質を介した腸管免疫の制御に関する研究を遂行してきた。脂質メディエーターの一種であるスフィンゴ脂質は、生体内でスフィンゴシン1リン酸の濃度勾配を形成することで、胸腺や二次リンパ節からのリンパ球の移出を制御する働きを持つことが知られている。著者らはOVAの投与によりアレルギー性の下痢症状を示す食物アレルギーモデルマウスを用い、スフィンゴシン1リン酸が食物アレルギー発症に与える影響を評価した。スフィンゴシン1リン酸受容体の機能的アンタゴニストとして作用するFTY720をアレルギー誘導期間中にマウスに投与した結果、活性化T細胞とマスト細胞のスフィンゴシン1リン酸依存的な遊走が抑制され、アレルギー性の下痢の発症が抑制されることを見いだした¹⁹⁾。このことから、スフィンゴシン1リン酸受容体を発現している活性化T細胞やマスト細胞の大腸への浸潤がスフィンゴシン1リン酸依存的に行われており、アレルギー疾患の発症に関わる病原性細胞の遊走をスフィンゴシン1リン酸が制御していることが明らかとなった¹⁹⁾。

さらにこれらの研究を発展させ、食用油の脂肪酸組成の違いにより腸管でのアレルギー応答が変化することを見いだした^{6,20)}。本研究では、 ω 6脂肪酸含有量の高い大豆油、もしくは ω 3脂肪酸含有量の高い亜麻仁油を通常

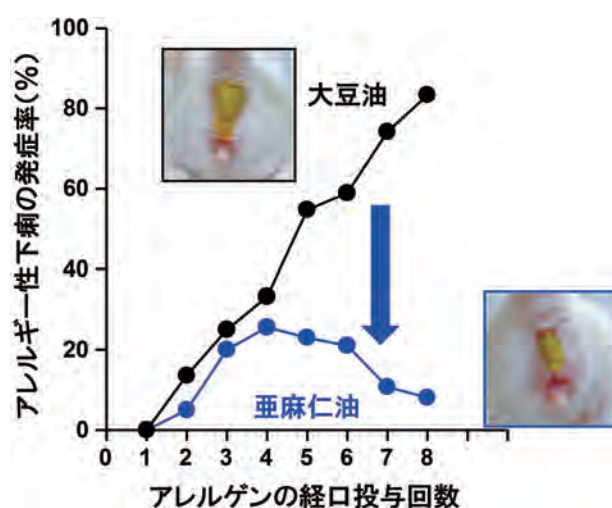


図3 亜麻仁油摂取による食物アレルギー抑制効果
大豆油もしくは亜麻仁油を含む飼料を2ヵ月間与えて飼育したマウスに食物アレルギーモデルを適用し、アレルギー性の下痢の発症率を比較した。

実験餌として用いられるのと同じ4%の重量比で含む特殊飼料を用いて検討を行った。特殊飼料を2ヵ月間与えて飼育したマウスに食物アレルギーモデルを適用し、アレルギー性の下痢の発症率を比較した結果、大豆油を含む餌で飼育したマウスでは、アレルギーの経口投与によってアレルギー性の下痢が誘導されるのに対し、亜麻仁油を含む餌で飼育したマウスでは、マスト細胞の脱顆粒抑制を伴うアレルギー性の下痢の抑制が認められた(図3)²⁰⁾。

これらのマウスにおける腸管組織の脂肪酸組成を調べたところ、食用油中の脂肪酸組成を反映し、亜麻仁油食

で飼育したマウスの腸管組織では、 α リノレン酸とその代謝物であるEPAが増加し、大豆油食で飼育したマウスではリノール酸代謝物であるアラキドン酸が増加していた(図4)。さらに質量顕微鏡を用いた脂質のイメージング解析により大腸における脂肪酸分布を評価した結果、 α リノレン酸やリノール酸は免疫細胞が多く存在する粘膜固有層に主に存在していることが示された(図4)²⁰⁾。このことから、食事由来の $\omega 3$, $\omega 6$ 脂肪酸の組成が、腸管組織における同脂肪酸とその代謝物の存在量に直接影響を与えること、さらに免疫細胞が食事由来の脂質の質の影響を直接受ける可能性が示された。

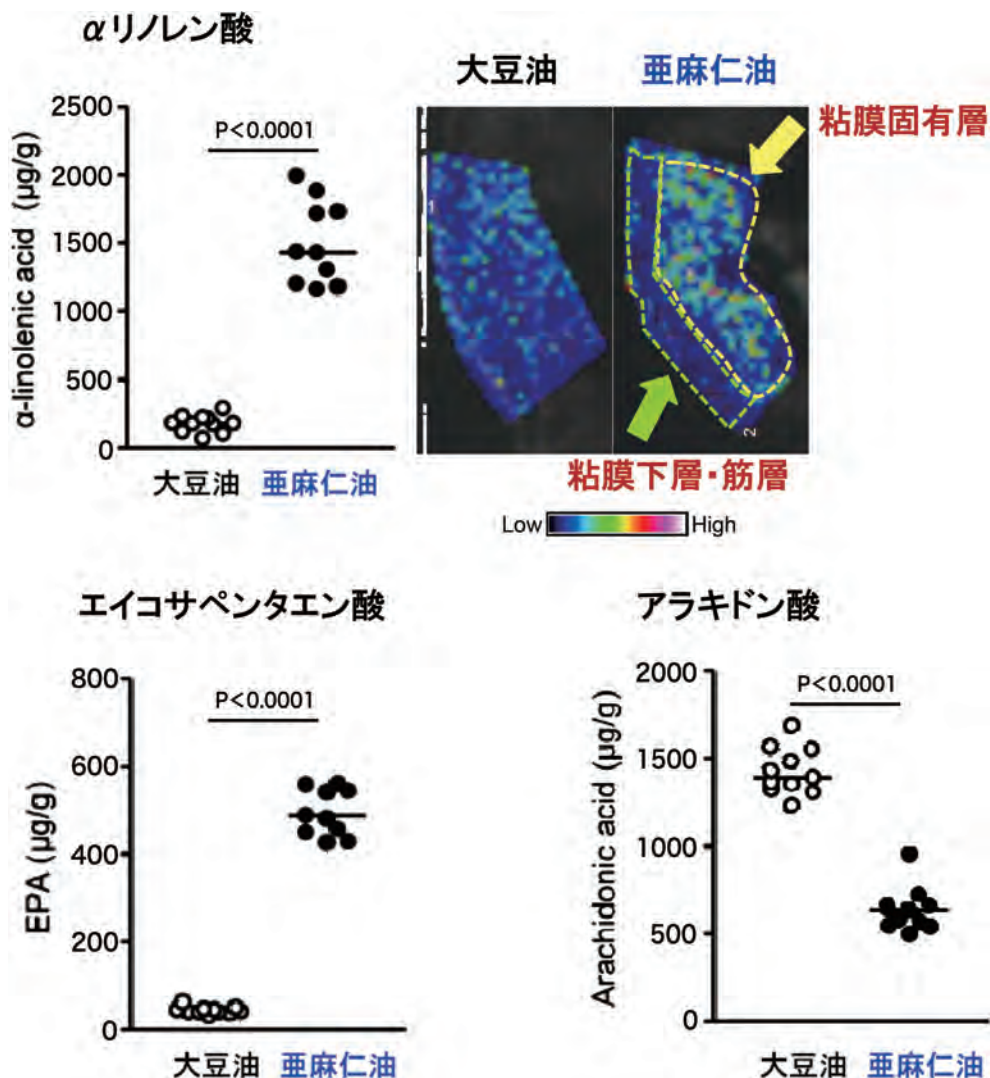


図4 大豆油食、亜麻仁油食で飼育したマウスの腸管内脂肪酸組成と分布
大豆油もしくは亜麻仁油を含む飼料を2ヵ月間与えて飼育したマウスの腸管組織における α リノレン酸、EPA、アラキドン酸量を測定した。さらに質量顕微鏡を用いた脂質のイメージング解析により大腸における α リノレン酸分布を比較した。

エポキシ化 EPA (17,18-EpETE) による食物アレルギー抑制作用

著者らは前項の知見をもとに、亜麻仁油を含む餌で飼育したマウスの腸管内において産生される脂肪酸代謝物を網羅的に分析するためのリピドミクス解析を行った。その結果、亜麻仁油で飼育したマウスでは EPA 代謝物のうち特に EPA が CYP により酸化されエポキシ体となった 17,18-epoxy-eicosatetraenoic acid (17,18-EpETE) が顕著に増加していた (図 5) ²⁰⁾。

そこで、大豆油を含む通常餌で飼育したマウスに化学合成した 17,18-EpETE を腹腔内投与した際の抗アレルギー活性を評価したところ、亜麻仁油食マウスと同様にアレルギー性下痢の発症率が減少することが分かった。さらに 17,18-EpETE は、予防的な効果だけでなく下痢を発症した後の投与においても治療的な効果を示すことが明らかになった (図 6) ²⁰⁾。

亜麻仁油を含む餌で飼育したマウスの腸管には 17,18-EpETE に加え、17,18-EpETE とエポキシ環構造の部位が異なる 14,15-epoxy-eicosatetraenoic acid (14,15-EpETE) や 17,18-EpETE の可溶性エポキシド加水分解酵素による代謝産物である 17,18-dihydroxy-eicosa-5,8,11,14-tetraenoic acid (17,18-diHETE) が高濃度で含まれてい

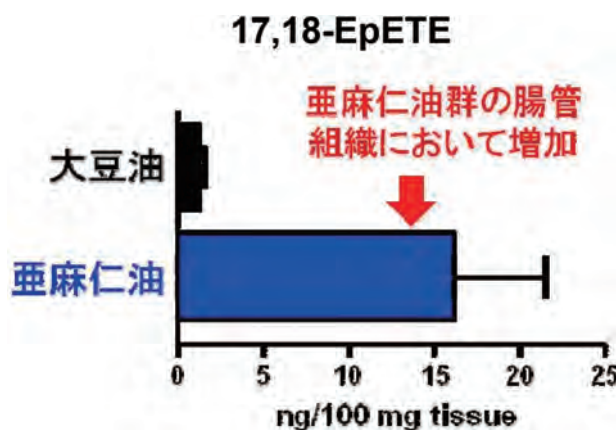


図 5 大豆油食、亜麻仁油食で飼育したマウスの腸管における 17,18-EpETE の存在量
大豆油もしくは亜麻仁油を含む飼料を 2 ヶ月間与えて飼育したマウスの腸管組織に含まれる、EPA 代謝産物である 17,18-EpETE の量を測定した。

た。しかし、17,18-diHETE や 14,15-EpETE の腹腔内投与ではアレルギー性下痢の発症は抑制されなかった²⁰⁾。このことから、EPA の 17,18 位にエポキシ環構造が配置している構造が抗炎症、抗アレルギー活性に重要であり、17,18-EpETE が抗炎症作用を有する脂質代謝物で

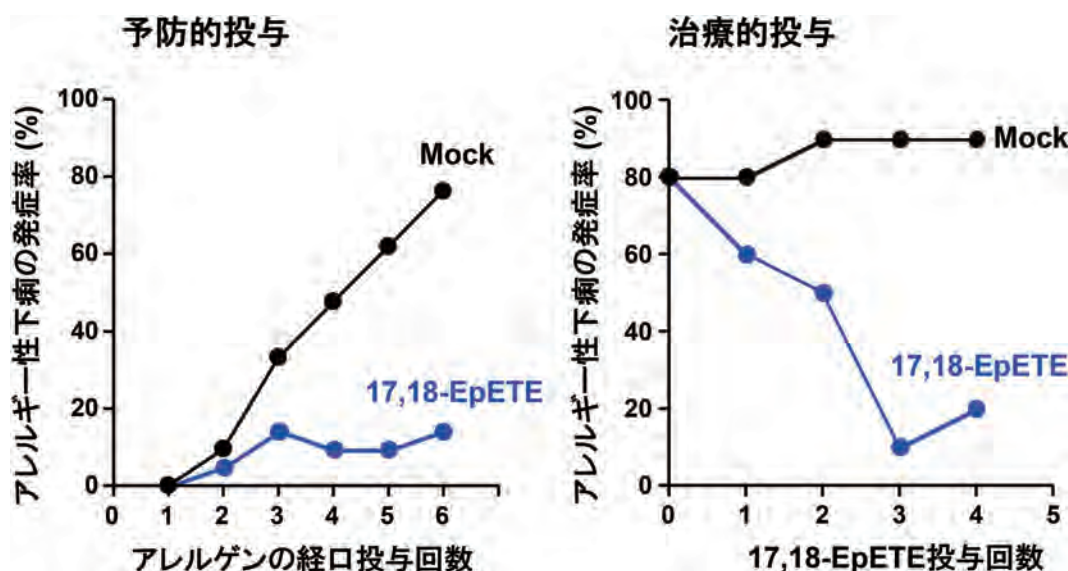


図 6 17,18-EpETE による食物アレルギー抑制効果
食物アレルギーモデルマウスに OVA を投与する 30 分前に 17,18-EpETE を腹腔内投与 (予防的投与)、もしくは、アレルギー性下痢を発症したマウスに 17,18-EpETE を腹腔内投与 (治療的投与) し、アレルギー性下痢の発症率を測定した。

あることが示された。

17, 18-EpETE による接触皮膚炎抑制作用

著者らは上記の知見をさらに発展させ、17, 18-EpETE の接触皮膚炎に対する有効性について検証した。ハプテンである2, 4-ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) を耳介へ塗布することで耳介の腫れが誘導される接触皮膚炎モデルを適用したマウスに、17, 18-EpETE を腹腔内投与した結果、耳介の腫れが抑制された (図7A)。また同様の接触皮膚炎抑制効果が、経口投与や塗布によっても観察された。さらに、17, 18-EpETE は食物アレルギーの場合と同様に、接触皮膚炎に対しても予防的効果と治療的効果の両方を示すことが判明した²¹⁾。

次に17, 18-EpETE による接触皮膚炎抑制機序の分子・細胞レベルでの解析を行ったところ、17, 18-EpETE の投与により、炎症部位における好中球数が減少することが分かった。一方、樹状細胞やT細胞の活性化、炎症性サイトカイン産生 (IFN γ や IL-17A)、血管透過性には変化がないことが示された。17, 18-EpETE の抗炎症作用についてさらに詳細な解析を行ったところ、17, 18-EpETE は好中球に高発現する G protein-coupled receptor 40 (GPR40) を活性化し、その結果、Rac 活性化と仮足形成を阻害し、血液中から炎症部位への好中球の遊走を抑制することが判明した。さらにマウスだけではなく、カニクイザルを用いた接触皮膚炎モデルにおいても好中球の浸潤抑制を介した皮膚炎抑制作用が認められた (図7B)²¹⁾。また17, 18-EpETE はマウス GPR40だけではなく、ヒト GPR40にも強く反応したことから、ヒトにおける接触皮膚炎の治療・予防薬として有効であると期待できる。

腸内細菌に依存した脂質代謝経路の存在

ここまでは生体内で代謝されて生じる脂質代謝物について紹介してきたが、腸内細菌や発酵食品由来の微生物も脂質を代謝する酵素を発現し、多様な脂肪酸を産生していることが報告されている。例えば、腸内細菌の一種である *Lactobacillus plantarum* はリノール酸を飽和化する過程において代謝中間体として水酸化脂肪酸である 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, 10-hydroxy-trans-11-octadecenoic acid, 10-hydroxy-octadecanoic acid や、オキソ脂肪酸である 10-oxo-cis-12-octadecenoic acid, 10-oxo-

trans-11-octadecenoic acid, 10-oxo-octadecanoic acid を産生することが報告されている¹⁰⁾。リノール酸を水酸化し 10-hydroxy-12-octadecenoic acid へと変換することができる微生物は、*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*,

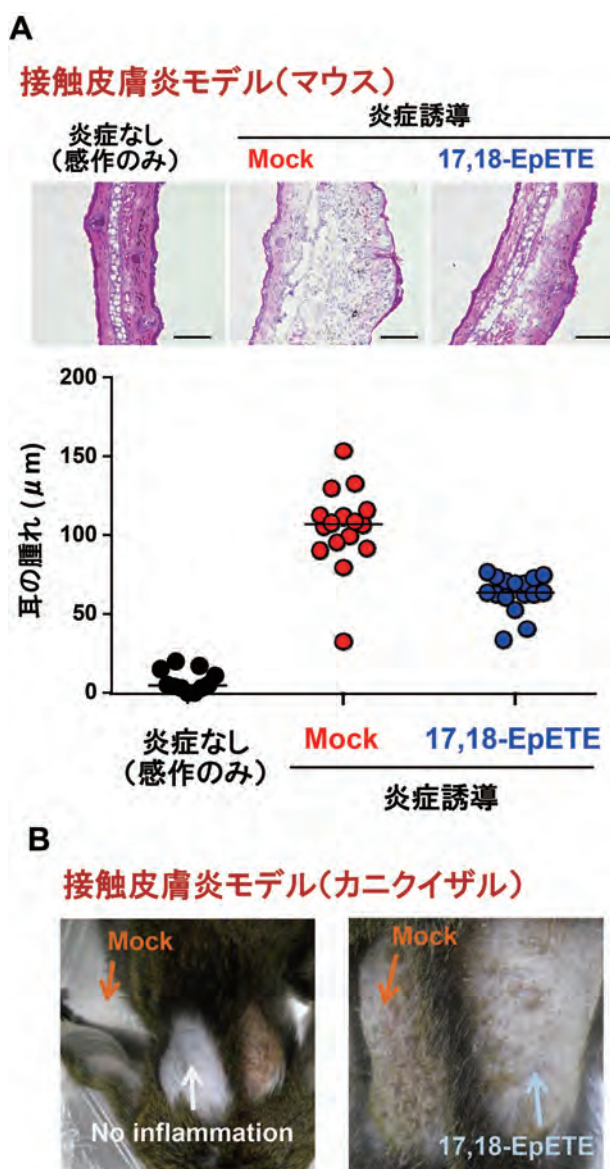


図7 17, 18-EpETE による接触皮膚炎抑制効果
(A) 感作相 (0日目) および惹起相 (5日目) に DNFB を塗布することでマウスに接触皮膚炎モデルを適用した。DNFB を塗布する30分前に17, 18-EpETE を腹腔内投与し、惹起2日後 (7日目) に耳腫れを測定した。さらにヘマトキシリン・エオジン染色による組織学的解析を行った。
(B) 感作相 (0日目) および惹起相 (5日目) に DNFB を塗布することでカニクイザルに接触皮膚炎モデルを適用し、惹起2日後 (7日目) に17, 18-EpETE を塗布し、10日目に皮膚の様子を観察した。

L. spicheri など *Lactobacillus* 属細菌で広く報告されている。その他にも、*Bifidobacterium breve*, *Streptococcus pyogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia* など、多様な微生物種で報告されている²²⁻²⁷⁾。一般的な微生物は不飽和脂肪酸により生育が阻害されると言われていることから、生育阻害を回避するために不飽和脂肪酸の飽和化に必要な酵素を発現していると考えられている。

そこで著者らは腸内細菌に特異な脂質代謝物の生体内における存在が腸内細菌の存在に依存しているのかを確かめるために、通常餌で飼育した無菌マウスと腸内細菌を持つ通常マウスの腸管組織中の遊離脂肪酸量を調べた。その結果、無菌マウスでは通常マウスに比べて、水酸化脂肪酸 (10-hydroxy-*cis*-12-octadecenoic acid, 10-hydroxy-octadecanoic acid), オキソ脂肪酸 (13-hydroxy-*cis*-9-octadecenoic acid) の存在量が顕著に減少していることが示された。このことから、腸内細菌の脂肪酸代謝で特徴的に生じる脂肪酸中間体が宿主の組織中の脂肪酸組成に影響を与えていることが示された¹⁰⁾。

腸内細菌の存在に依存して生体内に存在する 10-hydroxy-*cis*-12-octadecenoic acid は食物アレルギーの抑制においても重要である腸管バリア機能を強化し、炎症性腸疾患の抑制効果を示すことが報告されている²⁸⁾。また前述の EPA を 17, 18-EpETE へと代謝する CYP は微生物から植物、動物まで幅広い生物中に存在している酵素であり、*Bacillus megaterium* 由来の CYP によって EPA を 17, 18-EpETE へとエポキシ化できることが報告されている²⁹⁾。上記のように 17, 18-EpETE は強力な抗アレルギー・抗炎症作用を有することから、微生物酵素を用いて生産した 17, 18-EpETE によるアレルギー疾患の治療薬や健康食品の開発、またはプロバイオティクスとしての利用が期待できる。その他、微生物により代謝されて生じる脂肪酸がさまざまな生理機能を持つことが明らかになってきていることから、腸内細菌や発酵食品由来の微生物により代謝されて生じる脂肪酸によるアレルギー疾患の制御が期待できる^{30, 31)}。

おわりに

本稿では、生体内で抗アレルギー・抗炎症作用を有する脂質代謝物を産生するための食用油の影響について紹介した。さらに、食用油の質に加え、生体内の代謝酵素の影響や腸内細菌叢および発酵食品由来の微生物の機能も考慮する必要があることが分かってきた。つまり今後

は、食事、腸内細菌叢、宿主免疫系の相互作用を明らかにする必要があると考える。現在著者らは、このような学術的背景をもとに、日本各地に居住されている方を対象としたコホート研究を立ち上げ、食事、腸内細菌、脂質代謝物、健康状態を統合したデータベースを作成している。今後、これらコホート研究から得られたビッグデータを解析し、そこから得られた仮説を動物実験で検証するという次世代型のリバーストランスレショナル研究や Precision Health/Nutrition を推進することによって、食と脂質を対象にしたアレルギーや炎症に対する新たな治療や予防法、その素材の開発が期待できると考える。

文 献

- 1) MacDonald, T.T., Monteleone, G.: Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science*, 307 (5717): 1920-1925, 2005
- 2) Yu, W., Freeland, D.M.H., Nadeau, K.C.: Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 16(12): 751-765, 2016
- 3) Kunisawa, J., Kiyono, H.: Vitamin-mediated regulation of intestinal immunity. *Frontiers in Immunology*, 4: 189, 2013
- 4) Kunisawa, J., Hashimoto, E., Ishikawa, I., Kiyono, H.: A pivotal role of vitamin B9 in the maintenance of regulatory T cells *in vitro* and *in vivo*. *PloS one*, 7 (2): e32094, 2012
- 5) Kunisawa, J., Sugiura, Y., Wake, T., Nagatake, T., Suzuki, H., *et al.*: Mode of bioenergetic metabolism during B cell differentiation in the intestine determines the distinct requirement for vitamin B1. *Cell Reports*, 13(1): 122-131, 2015
- 6) Kunisawa, J., Hashimoto, E., Inoue, A., Nagasawa, R., Suzuki, Y., *et al.*: Regulation of intestinal IgA responses by dietary palmitic acid and its metabolism. *The Journal of Immunology*, 193: 1666-1671, 2014
- 7) Serhan, C.N., Nan, C., Thomas, E.V.D.: Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Immunology*, 8 (5): 349-361, 2008
- 8) Levy, B.D.: Resolvin D1 and resolvin E1 promote

- the resolution of allergic airway inflammation via shared and distinct molecular counter-regulatory pathways. *Frontiers in Immunology*, 3 : 390, 2012
- 9) Arita, M.: Mediator lipidomics in acute inflammation and resolution. *The Journal of Biochemistry*, 152 (4) : 313-319, 2012
 - 10) Kishino, S., Takeuchi, M., Park, S. B., Hirata, A., Kitamura, N., *et al.*: Polyunsaturated fatty acid saturation by gut lactic acid bacteria affecting host lipid composition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110 : 17808-17813, 2013
 - 11) Kau, A.L., Ahern, P.P., Griffin, N.W., Goodman, A.L., Gordon, J.I.: Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: envisioning the future. *Nature*, 474(7351) : 327-336, 2011
 - 12) 日本油脂検査協会「平成25年食用植物油脂 JAS 格付結果報告書」(2014年 2 月)
 - 13) Arita, M.: Mediator lipidomics in acute inflammation and resolution. *The Journal of Biochemistry*, 152 : 313-319, 2012
 - 14) Serhan, C.N.: Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *The FASEB Journal*, 31 : 1273-1288, 2017
 - 15) Miyata, J., Arita, M.: Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergology International*, 64(1) : 27-34, 2015
 - 16) Funk, C.D.: Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*, 294(5548) : 1871-1875, 2001
 - 17) Schwab, J.M., Chiang, N., Arita, M., Serhan, C.N.: Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature*, 447 : 869-874, 2007
 - 18) Haworth, O., Cernadas, M., Yang, R., Serhan, C.N., Levy, B.D.: Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon- γ and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nature Immunology*, 9(8) : 873, 2008
 - 19) Kurashima, Y., Kunisawa, J., Higuchi, M., Gohda, M., Ishikawa, *et al.*: Sphingosine 1-phosphate-mediated trafficking of pathogenic Th2 and mast cells for the control of food allergy. *The Journal of Immunology*, 179(3) : 1577-1585, 2007
 - 20) Kunisawa, J., Arita, M., Hayasaka, T., Harada, T., Iwamoto, R., *et al.*: Dietary ω 3 fatty acid exerts anti-allergic effect through the conversion to 17, 18-epoxy-eicosatetraenoic acid in the gut. *Scientific Reports*, 5 : 9750, 2015
 - 21) Nagatake, T., Shiogama, Y., Inoue, A., Kikuta, J., Honda, T., *et al.*: 17, 18-EpETE-GPR40 axis ameliorates contact hypersensitivity by inhibiting neutrophil mobility in mice and cynomolgus macaques. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142 (2) : 470-484, 2017
 - 22) Devillard, E., McIntosh, F.M., Duncan, S.H., Wallace, R. J.: Metabolism of linoleic acid by human gut bacteria: different routes for biosynthesis of conjugated linoleic acid. *Journal of Bacteriology*, 189(6) : 2566-2570, 2007
 - 23) Hirata, A., Kishino, S., Park, S.B., Takeuchi, M., Kitamura, N., Ogawa, J.: A novel unsaturated fatty acid hydratase toward C16 to C22 fatty acids from *Lactobacillus acidophilus*. *Journal of Lipid Research*, 56 : 1340-1350, 2015
 - 24) Serra, S., De Simeis, D.: Use of *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103) as whole-cell biocatalyst for the regio- and stereoselective hydration of oleic, linoleic, and linolenic acid. *Catalysts*, 8(3) : 109, 2018
 - 25) Chen, Y.Y., Liang, N.Y., Curtis, J.M., Gänzle, M.G.: Characterization of linoleate 10-hydratase of *Lactobacillus plantarum* and novel antifungal metabolites. *Frontiers in Microbiology*, 7 : 1561, 2016
 - 26) O'connell, K.J., Motherway, M.O.C., Hennessey, A.A., Brodhun, F., Ross, R.P., *et al.*: Identification and characterization of an oleate hydratase-encoding gene from *Bifidobacterium breve*. *Bioengineered*, 4 (5) : 313-321, 2013
 - 27) Kang, W.R., Seo, M.J., Shin, K.C., Park, J.B., Oh, D.K.: Comparison of biochemical properties of the original and newly identified oleate hydratases from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Applied and Environmental Microbiology*, AEM-03351, 2017
 - 28) Miyamoto, J., Mizukure, T., Park, S.B., Kishino, S., Kimura, I., *et al.*: A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-*cis*-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment

- partially via GPR40-MEK-ERK pathway. The Journal of Biological Chemistry, 290(5) : 2902-2918, 2015
- 29) Capdevila, J.H., Wei, S., Helvig, C., Falck, J.R., Belosludtsev, Y., *et al.*: The highly stereoselective oxidation of polyunsaturated fatty acids by cytochrome P450BM-3. Journal of Biological Chemistry, 271(37) : 22663-22671, 1996
- 30) Bergamo, P., Luongo, D., Miyamoto, J., Cocca, E., Kishino, S., *et al.*: Immunomodulatory activity of a gut microbial metabolite of dietary linoleic acid, 10-hydroxy-*cis*-12-octadecenoic acid, associated with improved antioxidant/detoxifying defences. Journal of Functional Foods, 11 : 192-202, 2014
- 31) Furumoto, H., Nanthirudjanar, T., Kume, T., Izumi, Y., Park, S.B., *et al.*: 10-oxo-*trans*-11-octadecenoic acid generated from linoleic acid by a gut lactic acid bacterium *Lactobacillus plantarum* is cytoprotective against oxidative stress. Toxicology and Applied Pharmacology, 296 : 1-9, 2016

Production of lipid metabolites in the intestine for the regulation of allergic diseases

Azusa Saika^{1,2)} and Jun Kunisawa¹⁻⁵⁾

¹⁾*Laboratory of Vaccine Materials and Laboratory of Gut Environmental System, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN), Osaka, Japan*

²⁾*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan*

³⁾*International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan*

⁴⁾*Graduate School of Medicine, Graduate School of Dentistry, Osaka University, Osaka, Japan*

⁵⁾*Graduate School of Medicine, Kobe University, Hyogo, Japan*

SUMMARY

The intestinal tract is the largest immunological organ, which is responsible for the first line of defense by preventing the invasion of pathogenic microorganism and neutralizing pathogenic materials such as toxin. Simultaneously, it does not respond to harmless or beneficial antigens such as foods and intestinal commensal bacteria. These harmonized immune responses are critical for the maintenance of intestinal homeostasis and hence disruption of the system would lead to the development of immune diseases such as inflammatory bowel disease and food allergy. Especially dietary lipids among the dietary components have been studied for a long time, and it is considered that dietary lipids are important factors for regulating the development of allergy and inflammation. As analytical techniques of lipid metabolites have been highly developed in recent years, it has become clear that some lipid metabolites derived from dietary oils have strong physiological functions including the control of allergic and inflammatory diseases. These findings are currently leading to the new methods for preventing and treating allergic and inflammatory diseases by using lipid metabolites. In this article, we introduce the control of allergic and inflammatory diseases by dietary lipids and its metabolites.

Key words : Allergy, intestinal immunity, lipid metabolites, inflammation, dietary oil